

تئوری‌های بیوشیمیایی و ژنتیکی فرآیند پیری

نغمه زاله جو^۱، *مجتبی پنجه‌پور^۲

۱. دانشجوی دکتری بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲. دانشیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات بیوانفورماتیک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان، اصفهان، ایران.

حکیده

تاریخ دریافت: ۹۲/۷/۱۶
تاریخ پذیرش: ۹۳/۲/۱۵

پیری، نتیجهٔ تجمع پیشروندهٔ تغییرات مختلف در بدن می‌باشد که با گذشت زمان، با کاهش تدریجی کارایی بسیاری از اعمال فیزیولوژیک نرمال و ظرفیت حفظ هموستاز، همراه بوده و باعث افزایش احتمال بیماری و مرگ افراد می‌گردد. محققان، برای درک فرایندهای پیری، افزایش طول عمر و بهبود کیفیت زندگی، آزمایشات مختلف بویژه بر روی مدل‌های حیوانی انجام داده و بر اساس آنها، بیش از ۳۰۰ تئوری مرتبط با پیری را مطرح نموده‌اند که تا حدی با هم همپوشانی دارند. در این مقاله، سعی شده است که به بعضی از مهمترین این تئوری‌های ارائه شده و با تمرکز بیشتر بر تئوری اپی‌ژنتیک پیری پرداخته شود.

دو تا از شاخص‌ترین تئوری‌های بیوشیمیایی پیری، تئوری‌های رادیکال آزاد و میتوکندری هستند. با توجه به اینکه پیری نرمال، نتیجهٔ تعادل بین آسیب و ترمیم است، در این تئوری‌ها، شناخت استرس اکسیداتیو مرتبط با آسیب حاصل از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، مسیر سیگنالینگ پاسخ استرس و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانسی، حائز اهمیت می‌باشند. بر اساس تئوری‌های ژنتیکی پیری، رخداد پیری، حاصل برنامهٔ ژنتیکی کنترل شدهٔ تکامل و بلوغ است. ساعت میتوتیک پیری هم که بوسیلهٔ تلومرها، عناصر ژنتیکی ضروری پایدارکنندهٔ انتهای کروموزومی، راهنمایی می‌شود، قابل توجه می‌باشد. طول تلومرها که بعد از هر تقسیم سلولی کوتاه می‌شود، می‌تواند توسط موادغذایی مختلف و شرایط اپی‌ژنتیک تلومری تنظیم شود. علاوه بر این، روند پیری، نه فقط بوسیلهٔ ژن‌ها و موتاسیون، بلکه همچنین بواسطهٔ تأثیرات محیطی و اپی‌ژنتیکی بخصوص در نیمهٔ دوم زندگی، تحت تأثیر قرار می‌گیرد. تغییرات اپی‌ژنتیکی، شامل تغییرات در بیان ژن بدون تغییر در توالی DNA می‌باشند. اهمیت عملکردی و بیولوژیکی تغییرات اپی‌ژنتیکی در طی فرآیند پیری، با فقدان گلوبال متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و هیپرمتیلاسیون پروموتور ژن‌ها، همراه می‌باشد. جهت دستیابی به رویای بشر به زندگی طولانی‌تر و سالم‌تر، دستکاری رژیم غذایی با استفاده از مکمل‌ها و آنتی‌اکسیدانتهای، درک نقش کلیدی محدودیت کالری در افزایش طول عمر بواسطهٔ فعالیت پروتئین Sirtuin، تمرینات ورزشی و شناخت عوامل محیطی تأثیر گذار بر تغییرات اپی‌ژنتیکی در فرآیند پیری، از ضروری‌ترین موضوعات تحقیقاتی در قرن ۲۱، می‌باشد.

کلید واژه:

پیری، رادیکال آزاد، استرس اکسیداتیو، تلومر، اپی‌ژنتیک

مفهوم پیری (Aging) و طول عمر (Longevity)

و کاهش کارایی عملکردی و هموستاز در سلول‌ها و بافت‌ها، در طی زمان همراه است [۳،۲]. کلمهٔ طول عمر شامل ۲ مفهوم مختلف است: متوسط طول عمر و حداکثر طول عمر [۱]. متوسط طول عمر، بعنوان میانگین امید به زندگی در تولد

پیری، بر اساس تعریف Bernard Strehler، یک فرآیند جهانی، ذاتی، پیشرونده و آسیب‌رسان است [۱] که با تجمع تدریجی آسیب‌های مختلف

*نویسنده مسئول:

دکتر مجتبی پنجه‌پور
آدرس: دانشیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات بیوانفورماتیک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان، اصفهان، ایران.

تلفن: ۳۷۹۲۷۰۳۶ (۳۱) ۰۹۸

پست الکترونیکی: panjehpour@pharm.mui.ac.ir

با انجام آزمایشات بر روی مدل‌های حیوانی، نشان دادند که رادیکال‌های آزاد، بطور مستقیم، مسئول آسیب و نقص ایجاد شده طی روند پیری سلولی می‌باشند. رادیکال‌های آزاد مختلف مانند گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، مولکول‌هایی بسیار واکنش‌پذیر، ناپایدار و سمی می‌باشند چون الکترون جفت‌نشده دارند. آنیون‌های سوپر اکسید، رادیکال‌های هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن، گونه‌های فعال اکسیژن هستند که بوسیله میتوکندری و در طی مسیر متابولیک فسفولیپاسیون اکسیداتیو، می‌توانند یک الکترون را از تقریباً هر مولکولی نظیر DNA، RNA، پروتئین‌ها و لیپیدها در غشاء سلولی برداشته، در اعمال آن‌ها تداخل ایجاد کرده و موجب یک واکنش زنجیری از مولکول‌های ناپایداری می‌گردد که با دیگر مولکول‌ها واکنش داده و باعث تشکیل رادیکال‌های آزاد جدید سمی می‌گردد [۶]. اما سیستم آنزیمی آنتی‌اکسیدانتی بدن، قادر به خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد می‌باشد. اولین خط دفاع در مقابل رادیکال‌های آزاد شامل ۳ سیستم آنزیمی حفاظتی در سلول می‌باشد: سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز که قادرند رادیکال‌های مضر را به آب تبدیل نمایند. اما پیری ممکن است کارایی این آنزیم‌ها را کاهش داده و این سیستم قادر به جبران با تمام رادیکال‌های آزاد تولیدشده بطور مداوم نبوده که این امر منجر به آسیب اکسیداتیو در سلول و در نتیجه در بافت‌ها شده و در ایجاد بیماری‌های نورودژنراتیو مرتبط با افزایش سن نقش دارند [۷،۶،۱]. در واقع، استرس اکسیداتیو به همین عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن و فعالیت دفاع آنتی‌اکسیدانتی اشاره دارد. بطور کلی، در یک سطح مولکولی، تغییرات وابسته به سن شامل موتاسیون‌های افزایش‌یافته DNA میتوکندری و هسته، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، کاهش کارایی سیستم دفاعی، افزایش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز می‌باشند. با این تئوری می‌توان بسیاری از دیگر تئوری‌های پیری مانند فقدان پاسخ ایمنی، تجمع لیپوفوشین و تئوری تجمع فجیع خطاها (Error Catastrophe Theory) را هم توضیح داد [۶].

تئوری میتوکندریایی پیری

اکثر گونه‌های فعال اکسیژن داخل سلولی، بطور مداوم در زنجیره انتقال الکترون (ETC) میتوکندری تولید می‌شوند. بر این اساس Miquel و همکارانش در سال ۱۹۸۰، تئوری میتوکندریایی رادیکال‌های آزاد را در فرایند پیری پیشنهاد کردند. این تئوری می‌گوید

اشخاص یک گونه، تعریف می‌شود. حداکثر طول عمر، بیشترین سنی است که برای افراد یک گونه، ثبت می‌شود. متوسط طول عمر بویژه بواسطه کاهش در مرگ و میر نوزادان با کشف واکسن‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و بطور کلی افزایش بهداشت و سلامت عمومی، بطور قابل توجهی افزایش یافته که با شیوع بالای بیماری‌های دژنراتیو مرتبط با افزایش سن مانند بیماری‌های آترواسکلروز، آلزایمر و پارکینسون همراه بوده است، اما حداکثر طول عمر افراد افزایش چندانی نداشته است [۵-۴،۱]. همچنین با انجام آزمایشات بر روی مدل‌های حیوانی مانند مگس میوه، کرم نماتود و جوندگان، مشخص شده است که استفاده از مکمل‌های غذایی، ویتامین‌ها و تمرینات فیزیکی، باعث افزایش متوسط طول عمر می‌گردد [۴،۱]. در سال ۱۹۳۴، McKay و همکارانش نشان دادند که محدودیت رژیم غذایی یا محدودیت کالری (کاهش مصرف مواد غذایی بدون کاهش در جذب پروتئین‌ها و ریزمغذی‌ها)، موجب افزایش هم متوسط طول عمر و هم تا حدودی حداکثر طول عمر در جوندگان گردید [۵،۱].

تئوری های پیری

بیش از ۳۰۰ تئوری برای درک فرایند پیری، مطرح و بررسی شده‌اند. تقریباً هر کشف تازه‌ای در بیولوژی سلولی و مولکولی، موجب مطرح شدن خانواده جدیدی از تئوری‌های پیری می‌شود که همه آن‌ها شناخت ما را از فرایند پیری افزایش خواهند داد [۱]. بدون شک، پدیده پیری یک فرایند چندعاملی بوده و تئوری‌های پیری در سطوح مختلف سازماندهی بیولوژیکی با هم همپوشانی و تداخل دارند [۶]. در این مقاله، سعی شده است با ذکر بعضی از تئوری‌های مهم بیوشیمیایی، ژنتیکی و بویژه اپی‌ژنتیکی، علل تغییراتی که طی فرایند پیری رخ می‌دهد، مورد بررسی قرار گیرند.

تئوری های بیوشیمیایی پیری

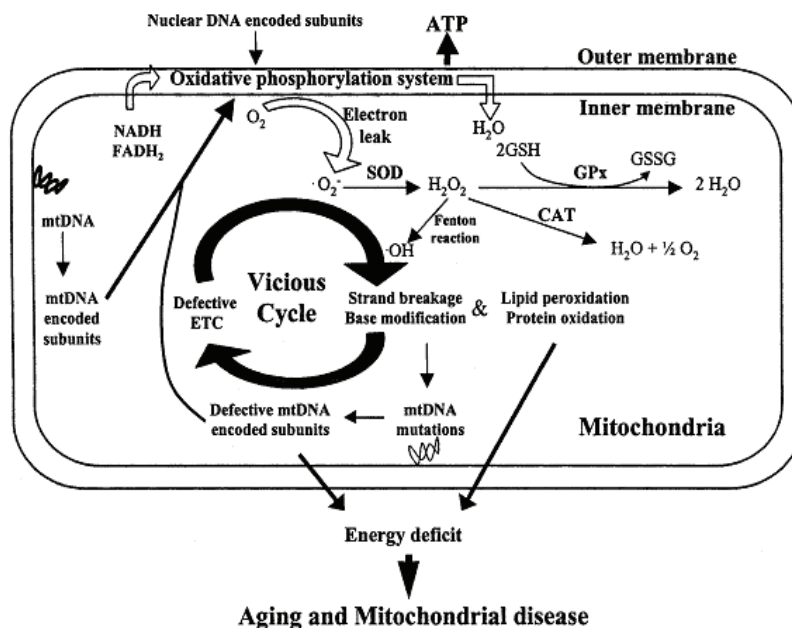
تئوری‌های بیوشیمیایی، به تغییرات در متابولیسم انرژی، تولید رادیکال‌های آزاد، میزان زندگی و سلامت میتوکندری در طی افزایش سن، اشاره دارد:

تئوری رادیکال‌های آزاد پیری

یکی از برجسته‌ترین تئوری‌های پیری، تئوری رادیکال‌های آزاد می‌باشد که در دهه ۱۹۵۰ توسط Harman، مطرح شد [۶،۱]. بسیاری از دانشمندان

بنابراین استرس اکسیداتیو در میتوکندری می‌تواند منجر به ایجاد یک دور باطل شود که با افزایش سن افزایش یافته و در آن، میتوکندری آسیب‌دیده، مقادیر بیشتری از گونه‌های فعال اکسیژن را تولید کند که آن هم موجب افزایش پیشرونده آسیب می‌گردد که در نهایت منجر به کاهش در عملکرد بیوانرژی سلول‌های بافت‌های مختلف در فرایند پیری می‌شود (۱) [۱۰،۹]. Corbisier و Remacle نشان دادند که تزریق میتوکندری‌های جدا شده از فیبروبلاست‌های رت‌های پیر به داخل سلول‌های رت‌های جوان، موجب می‌شود که میتوکندری‌های پیر در سلول جوان سریعاً وارد روند پیری شوند. بنابراین، میزان تولید مداوم گونه‌های فعال اکسیژن بوسیله میتوکندری‌ها در طول زندگی، باعث یک استرس اکسیداتیو مزمن مرتبط با سن می‌شود که یک فاکتور بحرانی در پیری می‌باشد. علاوه بر این، میزان تولید اکسیدانت‌ها توسط میتوکندری در گونه‌های با عمر کوتاه‌تر بسیار بالاتر از گونه‌های با عمر طولانی‌تر بوده که نشان می‌دهد که میزان تولید اکسیدانت‌ها، یک تعیین‌کننده کلیدی در توان حداکثر طول عمر است. همچنین با افزایش سن، فعالیت تنفسی میتوکندریایی و توان غشاء آن‌ها در کبد، ماهیچه و مغز کاهش می‌یابد. نشان داده شده که بیان بسیاری از ژن‌های میتوکندریایی در مگس دروزوفیلا و رت‌ها با افزایش سن، کاهش می‌یابد. برجسته‌ترین این ژن‌ها، ژن srRNA ۱۶ است که بعنوان یک بیومارکر پیری

که روند پیر شدن سلولی (Senescence)، نتیجه موتاسیون ایجاد شده بوسیله گونه‌های فعال اکسیژن در ژنوم میتوکندری، آسیب پروتئین‌ها و لیپیدهای میتوکندری، استرس اکسیداتیو بیشتر و اختلال در دفاع سلولی آنتی‌اکسیدانتی است [۸،۶،۱]. بعنوان مثال، افزایش آسیب و موتاسیون در میتوکندری، باعث ایجاد تغییر در یکی از اجزاء کمپلکس آنزیمی در زنجیره انتقال الکترون و در نتیجه اختلال در عملکرد آن، نشت افزایش‌یافته رادیکال‌های آزاد، افزایش موتاسیون در ژنوم میتوکندریایی و در نهایت تشدید تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود [۶]: در شرایط فیزیولوژی نرمال، ۱-۵ درصد اکسیژن، تبدیل به گونه‌های فعال اکسیژن می‌گردد که سیستم آنزیمی آنتی‌اکسیدانتی بدن، می‌تواند آنها را به ترکیبات بی‌ضرر تبدیل نماید. حال اگر تشکیل رادیکال‌های آزاد بیش از ظرفیت سیستم آنتی‌اکسیدانتی بوده و به مرور زمان تجمع یابند، آنها می‌توانند باعث آسیب اکسیداتیو (شکست رشته‌ای و تغییر بازها) و موتاسیون DNA میتوکندریایی گردند که آن هم موجب رونویسی و ترجمه ناقص زیرواحدهای پروتئینی آنزیم‌های زنجیره انتقال الکترون می‌شود. این امر نه تنها باعث اختلال در تولید ATP در این مسیر می‌شود بلکه همچنین گونه‌های فعال اکسیژن بیشتری را از طریق نشت الکترونی تولید می‌کند که آنها هم ممکن است موجب آسیب اکسیداتیو بیشتری در بیومولکول‌های میتوکندریایی گردند،



شکل ۱. نقش میتوکندری در پیری و بیماری میتوکندریایی در انسان (توضیح در متن).

(single nucleotide polymorphisms-SNPs) در بین افراد با سنین بیشتر از ۱۰۰ سال و مقایسه آن با دیگر افراد جامعه است. بعنوان مثال مشخص شده است که ژن های آپولیپوپروتئین E (APOE)، آپولیپوپروتئین C۳ (APOC۳)، فاکتور رونویسی Forkhead (FOXO) و مسیر سیگنالینگ انسولین/IGF-۱ مانند رسپتور فاکتور رشد شبه انسولینی نوع ۱ (Insulin-like growth factor I receptor) (IGFIR)، پروتئین انتقال میکروزومی (microsomal)، پروتئین انتقال (MTP) (transfer protein human telomerase-hTERT) و ترانس کریپتاز معکوس تلومراز انسانی (reverse transcriptase) از جمله ژن های کاندید مرتبط با طول عمر هستند (جدول ۱) [۲].

تلومرها

تلومرها، عناصر ژنتیکی موجود در انتهای کروموزومها هستند که برای همانند سازی درست کروموزومها در سلول های در حال تقسیم، پایداری انتهای کروموزومهای خطی در برابر تجزیه توسط نوکلئازها و نوترکیبی و جلوگیری از اتصال آنها به انتهای کروموزومها، ضروری هستند. تلومرها بصورت چندین تکرار تترانوکلیوتاید TTAGGG وجود دارند. سائز تلومر بمیزان بالایی وابسته به توارث بوده و به ارث می رسد [۱۳،۱۲]. اولین بار، Hayflick نشان داد که سلول ها در محیط کشت بطور نامحدود نمی توانند تقسیم شوند (Hayflick Limit). این تلومرها هستند که تعداد تکثیر یک سلول انسانی را در محیط کشت تنظیم می نمایند [۱۱]. در واقع طول تلومر، یک شاخص پیری بیولوژیکی است [۱۴]. هر بار که کروموزومها تکثیر می یابند، تلومرها کوچکتر می شوند تا زمانیکه پس از چندین تقسیم سلولی آنقدر کوچک می شوند که دیگر DNA پلیمرز نمی تواند عمل کند. در انسان سالانه ۳۱ bp از انتهای کروموزوم، از دست می رود [۱۲،۱۱]. تلومرها همچنین تضمین می کنند که ژن های نزدیک انتهای کروموزومی به درستی همانندسازی

سلولی در نظر گرفته می شود. شناسایی روند پیری با بررسی پراکسیداسیون لیپیدی ومشتقات کربونیل حاصل از اکسیداسیون پروتئینی، کمک کننده بوده و شاید بتوان با استفاده از درمان مداخله ای تجویز آنتی اکسیدانتها، آسیب مرتبط با سن را به تعویق انداخت [۱].

تئوری های ژنتیکی پیری

تئوری های ژنتیکی به پیش بینی هویت ژن های مرتبط با پیری، تجمع خطاها در دستگاه ژنتیکی، روند پیری برنامه ریزی شده و نقش تلومرها در فرایند پیری، می پردازد:

ژن ها و پیری برنامه ریزی شده

آیا برنامه از پیش تعیین شده ای در انسانها وجود دارد که باعث پیری می شود؟ اگر پاسخ این سوال مثبت است، آیا این برنامه مانند برنامه ایی است که تکامل انسان را از یک تخم بارور شده به یک موجود چند سلولی هدایت می کند؟ این ژن هایمان هستند که طول زندگی هر فرد را تعیین می کنند. دانشمندانی که در این حوزه فعالیت می نمایند (Gerontologists)، سعی می کنند که به یک درک بهتر ارتباط بین ژن های یک موجود و محیط، نایل آیند. مشخص شده است که بسیاری از ژن ها مستقیماً مسئول طول عمر هستند. این ژن ها ممکن است اثراتشان را از طریق رفتار نامناسب (یعنی اینکه در یک زمان اشتباه روشن یا خاموش شوند) و یا از طریق جهشی که در نهایت منجر به اشکال در بیان محصول پروتئینی می شود، اعمال نمایند. با کمک پروژه ژنوم انسانی مشخص خواهد شد که کدام ژن ها در هر بافت و اندام، مسئول طول عمر انسان هستند [۱۱،۹،۲]. یک راه برای یافتن ژن های مرتبط با پیری، جستجو و بررسی اختلافات ژنتیکی با استفاده از ژنوتیپینگ پلی مرفیسم های تک نوکلئوتیدی

جدول ۱. مطالعات ارتباط ژن های مسئول روند پیری در افراد با طول عمر طولانی.

ie	initial population	number LLI ^a	polymorphism	p-value	replication population?	references
OE	French Caucasian	325	2 SNP haplotype	0.001	many	[15,12,82]
GP	US Caucasian	653	2 SNP haplotype	0.0005	none	[9,10]
OC3	Ashkenazi	213	SNP rs2542052	0.0001	none	[6]
FIR	Ashkenazi	384	2 rare SNPs	0.02	none	[27]
XO3A	Japanese	213	SNP rs2802292	0.00009	many	[26,28-31]
ERT	Ashkenazi	74	4 SNP haplotype	0.007	none	[19]

روند پیری سلول و فرایند تومورزایی خواهند داشت. شناخته شده‌ترین این تغییرات، شامل متیلاسیون DNA و تغییرات بعد از ترجمه‌ای هیستون‌ها هستند [۱۸،۸،۵]. مفهوم اپی‌ژنتیک‌های چندگانه (تنوع اپی‌ژنتیکی بین افراد و تنوع ویژه بافتی در یک فرد) و نقش اپی‌ژنتیک در پیری و بیماری‌های وابسته به آن، یک موضوع کلیدی در فیزیولوژی و پزشکی مولکولی بوده و فاکتورهای اپی‌ژنتیکی درگیر در این فرایند، ارتباط ژنوم و فاکتورهای محیطی را تا حدی به ما نشان می‌دهد [۱۸،۵]. با توجه به اینکه دو قلوهای منوزیگوت، الگوی ژنتیکی اولیه یکسانی دارند، معمولاً برای مطالعه تغییرات وابسته به سن در اپی‌ژنوم، از دو قلوهای منوزیگوت استفاده می‌شود [۱۸،۸]. این‌گونه مطالعات می‌تواند زمینه تحقیقاتی فوق‌العاده‌ای را برای طرح مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با تنوع فنوتیپی، فراهم نماید. در زیر به بعضی از این تغییرات اپی‌ژنتیکی اشاره می‌شود:

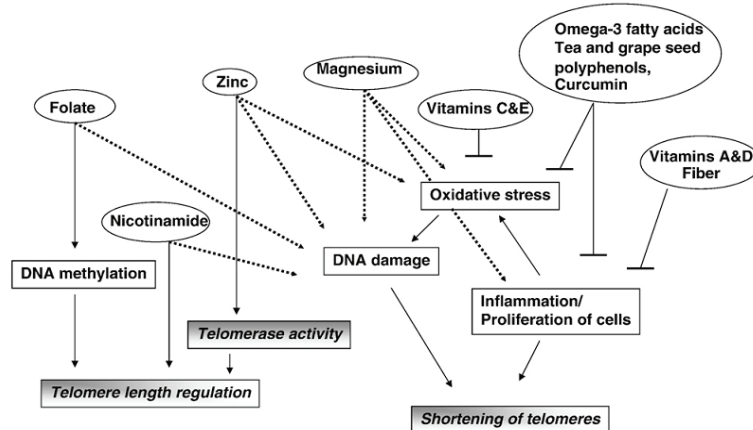
متیلاسیون DNA

متیلاسیون DNA شامل اضافه شدن گروه متیل به حلقه آروماتیک یک باز ژنوم توسط خانواده آنزیمی DNA متیل ترانسفرازها (DNMTs) می‌باشد که در بسیاری از موجودات اتفاق می‌افتد. در پستانداران، بصورت نرمال، این پدیده اکثراً به کربن ۵ حلقه سیتوزین در محل دی‌نوکلئوتید CpG، محدود می‌شود. این دی‌نوکلئوتیدها با فراوانی بسیاری کمی در ژنوم یافت می‌شوند و در حالت طبیعی متیله‌اند، اما با فراوانی بالا در تقریباً ۴۰ درصد پروموتور ژن‌های housekeeping پستانداران بصورت غیر متیله وجود داشته و جزایر CpG (CpG islands)، نامیده می‌شوند. این نواحی غیر متیله توسط فاکتورهای رونویسی شناسایی شده و

شوند. DNA پلیمرز هر زمان که به انتهای کروموزوم نزدیک می‌شود، از کار افتاده و توانایی تقسیم سلولی برای همیشه از بین می‌رود. در این هنگام گفته می‌شود که سلول به مرحله پیری تکثیری (replicative senescence) رسیده است. سلول‌های سرطانی نامیرا (immortal)، آنزیمی به نام تلومراز دارند که از روی یک پرایمر RNA و با فعالیت ترانس کریپتاز معکوس، قادر است بعد از هر تقسیم سلولی، تلومرها را در انتهای کروموزوم بازسازی نماید [۱۵،۱۱]. کمپلکس نوکلئوپروتئینی تلومر یوکاریوتی، حاوی یک کمپلکس پروتئینی ویژه به نام Sheletrin می‌باشد که در عملکرد حفاظتی انتهای کروموزوم از تمام جنبه‌های پاسخ به آسیب DNA و تنظیم حفظ تلومر بوسیله تلومراز نقش دارد [۱۷،۱۶]. ذکر این نکته جالب است که مواد غذایی مختلف می‌توانند از طریق دخالت در مکانیسم‌های عملکرد سلولی شامل التهاب، استرس اکسیداتیو، یکپارچگی DNA، متیلاسیون DNA و فعالیت آنزیم تلومراز، بر طول تلومرها تأثیر گذارند (شکل ۲) [۱۴]. همچنین تغییرات اپی‌ژنتیکی متیلاسیون DNA و متیلاسیون هیستونی، نقش مهمی در تنظیم طول تلومر و یکپارچگی آن و درک فرایند پیری در پستانداران ایفا می‌کند [۱۷،۱۵].

تئوری اپی‌ژنتیکی پیری

اپی‌ژنتیک به تغییرات فنوتیپی اشاره دارد که به تغییر در ترادف DNA وابسته نمی‌باشد. با اینکه تغییرات اپی‌ژنتیکی برای تکامل و تمایز ضروری هستند، آن‌ها همچنین می‌توانند در طول زندگی بوسیله مکانیسم‌های غیرتصادفی مانند پاسخ به استرس، تغییرات محیطی یا بواسطه خطاهای تصادفی رخ دهند. بنابراین نقش مهمی در



شکل ۲. مکانیسم‌های ممکن تأثیر مواد غذایی بر روی طول تلومری.

و آنزیم‌های مرتبط با آن را در پیری و سرطان نشان می‌دهد [۱۹]. تغییرات در متیلاسیون DNA، موجب فعال شدن انکوژن‌ها و مهار ژن‌های تومورسوپرسور میشود (شکل ۴) [۱۹-۱۷,۸,۵].

تغییرات هیستون‌ها

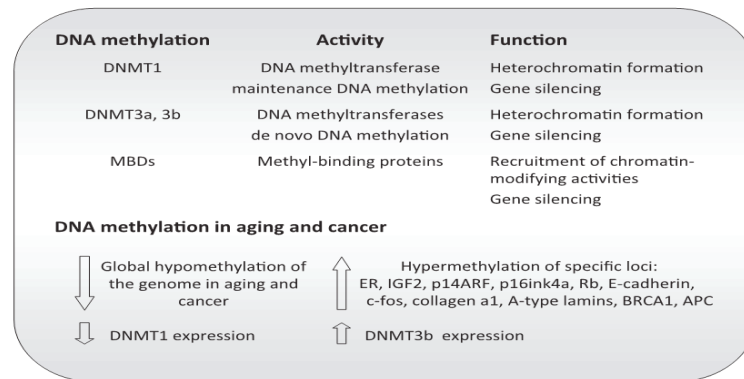
هیستون‌ها پروتئین‌های کوچک بازی هستند که به‌مراه DNA ژنومی، نوکلئوزوم نامیده می‌شوند. نوکلئوزوم‌ها که واحدهای پایه کروماتین را تشکیل می‌دهند، حاوی هیستون‌های مرکزی، H2A، H2B، H3 و H4 با ۱۴۷ جفت باز DNA در اطراف آنها می‌باشند. نواحی انتهایی آمیننی هیستون‌ها،

رونویسی آغاز می‌شود. اما در طی فرایندهای پیری و سرطان، این نواحی، بخصوص در پروموتور ژن‌های درگیر در تنظیم چرخه سلولی، سیستم ترمیمی، آپوپتوز و سیگنالینگ سلولی، متیله شده و منجر به کاهش بیان ژن و یا خاموشی آن می‌گردد. این امر بواسطه تغییر شکل کروماتین و تبدیل شدن آن به هتروکروماتین صورت می‌گیرد. این هیپرمتیلاسیون، در ژن‌های درگیر در سندرم‌های پیری زودرس (progeroid syndrome) هم دیده میشود که در ادامه به آن اشاره می‌شود (جدول ۲). علاوه بر هیپر متیلاسیون نواحی پروموتور در طی سرطان و پیری، هیپومتیلاسیون گلوبال DNA نیز در این فرایندها، مشاهده میگردد. شکل ۳ تغییرات متیلاسیون DNA

جدول ۲. ارتباط بین چند ژن مرتبط با سن و تغییرات اپیژنتیکی در آنها.

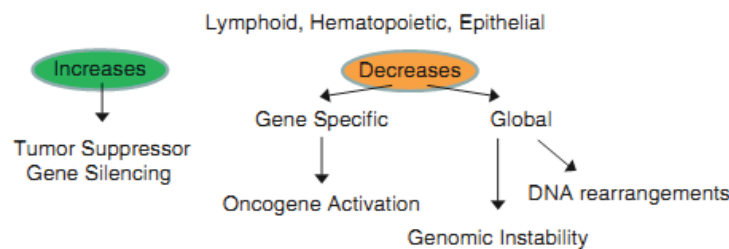
Type	Gene	Function	Associated alteration	Consequences
Progeroid genes	<i>WRN</i>	RecQ helicase	Germline mutation in Werner syndrome Promoter CpG island hypermethylation in human cancer	Defects in DNA replication and DNA repair
	Lamin A/C	Nuclear intermediate filament	Germline mutation in Hutchinson-Gilford progeria syndrome Promoter CpG island hypermethylation in human cancer	Nuclear disorganization
Sirtuins	<i>SIRT1</i>	Class III histone deacetylase	Downregulation	Decreased proliferation/lifespan
	<i>SIRT2</i>	Class III histone deacetylase	Unknown	Unknown

سند



شکل ۳. متیلاسیون DNA در پیری و سرطان.

سند



شکل ۴. تغییرات متیلاسیون وابسته به سن.

سند

سرطان با هم مقایسه شده‌اند [۱۹]. بعنوان مثال، تری‌متیلاسیون لیزین ۲۰ هیستون ۴ ($H4K20me3$) که به میزان وسیعی در سلول‌های تمایز یافته وجود دارد، در سلول‌های پیر افزایش و در سلول‌های سرطانی کاهش می‌یابد [۱۸، ۱۹].

ارتباط بین پروتئین‌های Sirtuin و تغییرات اپی‌ژنتیکی در روند پیری

Sirtuins، پروتئین‌های کلاس III یک خانواده از آنزیم‌های هیستون داستیلاز (HDACs) هستند که هیدرولیز انتهای استیل‌هسته هیستون را کاتالیز کرده، موجب تغییر شکل کروماتین، ایجاد هتروکروماتین و در نتیجه مهار رونویسی شده و در پیری و سرطان نقش دارند. ژن‌های خانواده Sirtuins به میزان بالایی در طی تکامل حفظ شده و در ارگانیسم‌های تک‌سلولی تا انسان‌ها وجود دارند. در پستانداران، ۷ پروتئین sirtuin، SIRT1-۷، در کلاس III هیستون داستیلازها وجود دارد که همولوگ Sir2 موجود در مخمر بوده و در هسته، سیتوپلاسم ویا میتوکندری توزیع شده‌اند (جدول ۳) [۱۷]. ژن Sir2، اولین بار در مخمر شناسایی شد و نام آن (silent information regulator type 2)، به عملکردش بعنوان یک خاموش‌کننده اپی‌ژنتیکی کروماتین اشاره دارد. در مخمر، حذف Sir2 طول عمر را کوتاه می‌کند. بجز sirtuins، تمام اعضاء دیگر کلاس‌های هیستون داستیلازها به عنصر روی بعنوان کوفاکتور نیاز دارند، در حالیکه SIRT1-۷، به

نقطه داغی برای تغییرات بعد از ترجمه‌های هستند. تداخل عمل این جایگاه‌های تغییر یافته با DNA، هیستون‌ها و پروتئین‌های دیگر، موجب تغییر شکل کروماتینی و تغییر در بیان ژن‌ها می‌شوند. برای هر نوکلئوزوم تقریباً ۳۰ جایگاه تغییر وجود دارد که می‌توانند متحمل چندین نوع تغییر (متیلاسیون، استیلاسیون، فسفریلاسیون، یوبی‌کوئیتیلاسیون) شوند. اکثر تغییرات متیلاسیون و استیلاسیون بر روی اسید آمینه لیزین در انتهای آمینی هیستون‌های H3 و H4 رخ می‌دهد. با توجه به اینکه لیزین دارای بار مثبت است، بطور محکم به DNA با بار منفی متصل شده و تشکیل یک ساختار کروماتینی بسته را می‌دهد که مانع دسترسی فاکتورهای رونویسی به کروماتین می‌گردد، اما استیلاسیون لیزین، بار مثبت آن را برداشته، اتصال هیستون با DNA را تضعیف کرده و رونویسی را تسهیل می‌نماید، در مقابل، داستیلاسیون هیستون موجب مهار رونویسی می‌شود. تعادل بین این دو، رونویسی را تنظیم می‌کند. با افزایش سن این تعادل از دست رفته و منجر به افزایش بیان بعضی ژن‌ها (مثلاً در سلول‌های سرطانی) و مهار بیان ژن‌های دیگر شده که بعنوان مثال موجب بیماری‌های نورودژنراتیو در طول فرایند پیری می‌شوند [۸، ۱۷]. متیلاسیون هیستونی بوسیله آنزیم لیزیل‌متیل‌ترانسفراز (HMTase) انجام می‌شود در حالیکه هیستون‌استیل‌ترانسفرازها (HATs) و هیستون داستیلازها (HDACs)، بترتیب استیلاسیون و داستیلاسیون لیزین را کاتالیز می‌نمایند [۸]. در شکل ۵ فعالیت‌های تغییرات هیستونی در فرایندهای پیری و

Histone-modifying activities	Activity	Function
HDACs	Deacetylation of lysine residues	Chromatin compaction, transcriptional repression, heterochromatin formation, DNA repair
HATs	Acetylation of lysine residues	Opening of chromatin, transcriptional activation, DNA repair, recruitment of bromodomain-containing proteins
HMTs	Methylation of lysine residues	Transcriptional activation (H3K4, H3K36, H3K79) Transcriptional repression (H3K9, H3K27, H4K20) Heterochromatin assembly (H3K9, H4K20) DNA repair (H3K79, H4K20) Recruitment of chromodomain-containing proteins
Histones modifications in aging		Histones modifications in cancer
↓ SIRT1 expression, deacetylates H3K9, H4K16 and p53		↑ SIRT1 expression and underacetylation H4K16
↓ Decreased global methylation of H3 and H4		↓ H4K20me3 and downregulation of Suv4-20h2 HMT
↑ H4K20me3		
↓ H3K36me3 ↓ H3K9me3 ↓ H4K20me	↑ H3K27me3 ↑ H3K79me/me2	

شکل ۵. فعالیت‌های تغییر هیستونی در پیری و سرطان.

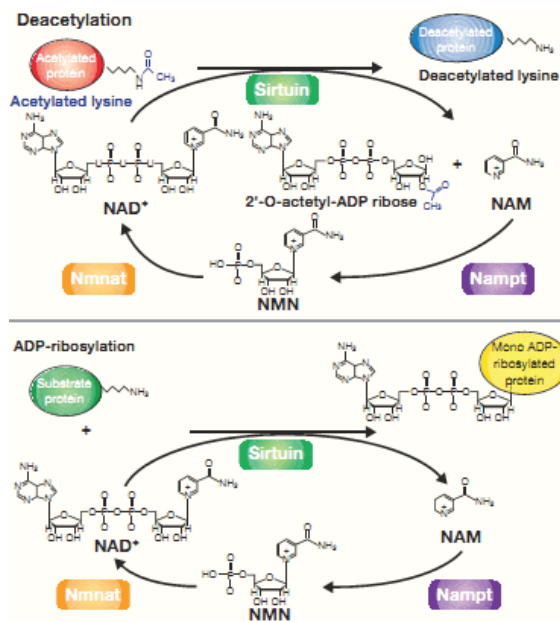
جدول ۳. Sirtuin ها در موجودات مختلف (ADP: ART-ریبوزیل ترانسفراز).

Organism	Gene	Sub-cellular localization	Enzymatic activity
<i>S. cerevisiae</i>	<i>Sir2</i>	Nucleus	Deacetylase/ART
	<i>Hst1</i>	Nucleus	Deacetylase
	<i>Hst2</i>	Cytoplasm	Deacetylase
	<i>Hst3</i>	Nucleus	Unknown
<i>C. elegans</i>	<i>Hst4</i>	Nucleus	Unknown
	<i>Sir-2.1</i>	Nucleus	Deacetylase
	<i>Sir-2.2</i>	Unknown	Unknown
	<i>Sir-2.3</i>	Unknown	Unknown
<i>D. melanogaster</i>	<i>Sir-2.4</i>	Unknown	Unknown
	<i>dSir2</i>	Nucleus	Deacetylase
	<i>dSir2</i>	Unknown	Deacetylase
	<i>dSir4</i>	Unknown	Unknown
Mammals	<i>dSir6</i>	Unknown	Unknown
	<i>dSir7</i>	Unknown	Unknown
	<i>SIRT1</i>	Nucleus	Deacetylase
	<i>SIRT2</i>	Cytoplasm	Deacetylase/ART
	<i>SIRT3</i>	Mitochondria	Deacetylase/ART
	<i>SIRT4</i>	Mitochondria	ART
	<i>SIRT5</i>	Mitochondria	Unknown
<i>SIRT6</i>	Nucleus	Deacetylase/ART	
<i>SIRT7</i>	Nucleus	Unknown	

ساختار

بعنوان مهارکننده فیزیولوژیکی sirtuins عمل می کند. همچنین خود OAADPR هم ممکن است بعنوان پیامبر ثانویه در سیگنالینگ سلولی نقش داشته باشد. علاوه بر این، sirtuins دارای فعالیت ADP-ریبوزیل ترانسفراز نیز می باشند [۲۰]. در شکل ۶، دو واکنش کاتالیز شده توسط این پروتئین ها، نشان داده شده است [۲۱]. گفته می شود که فعالیت این آنزیم، موجب مهار فعال کننده های رونویسی یا مهار مهارکننده های رونویسی شده و از این طریق در حوادث سلولی مختلف مانند تنظیم بیان ژن، تنظیم

NAD⁺ وابسته می باشند. اگرچه در ابتدا sirtuins بعنوان هیستون داستیلاز شناخته شدند اما با گذشت زمان سوپستراهای غیرهیستونی بیشتر و بیشتری برای آنها شناسایی شده اند [۲۰،۱۸،۱۷]. در واکنش داستیلاسیون کاتالیز شده توسط این آنزیم ها، یک گروه استیل از لیزین استیله برداشته شده و به قسمت ریبوز NAD⁺ منتقل می شود. بنابراین یک سوپسترای داستیله و Oاستیل-ADP-ریبوز (OAADPR)، تولید می گردد. سومین محصول واکنش یعنی نیکوتین آمید، بواسطه فیدبک منفی



شکل ۶. واکنش های داستیلاسیون و ADP-ریبوزیلایسیون Sirtuin (NAM: نیکوتین آمید، NMN: نیکوتین آمید منونوکلوئید، NAD⁺: نیکوتین آمید آدنیل دی نوکلئوتید، Nampt: نیکوتین آمید فسفوریبوزیل ترانسفراز، Nmnat: نیکوتین آمید منونوکلوئید آدنیل ترانسفراز).

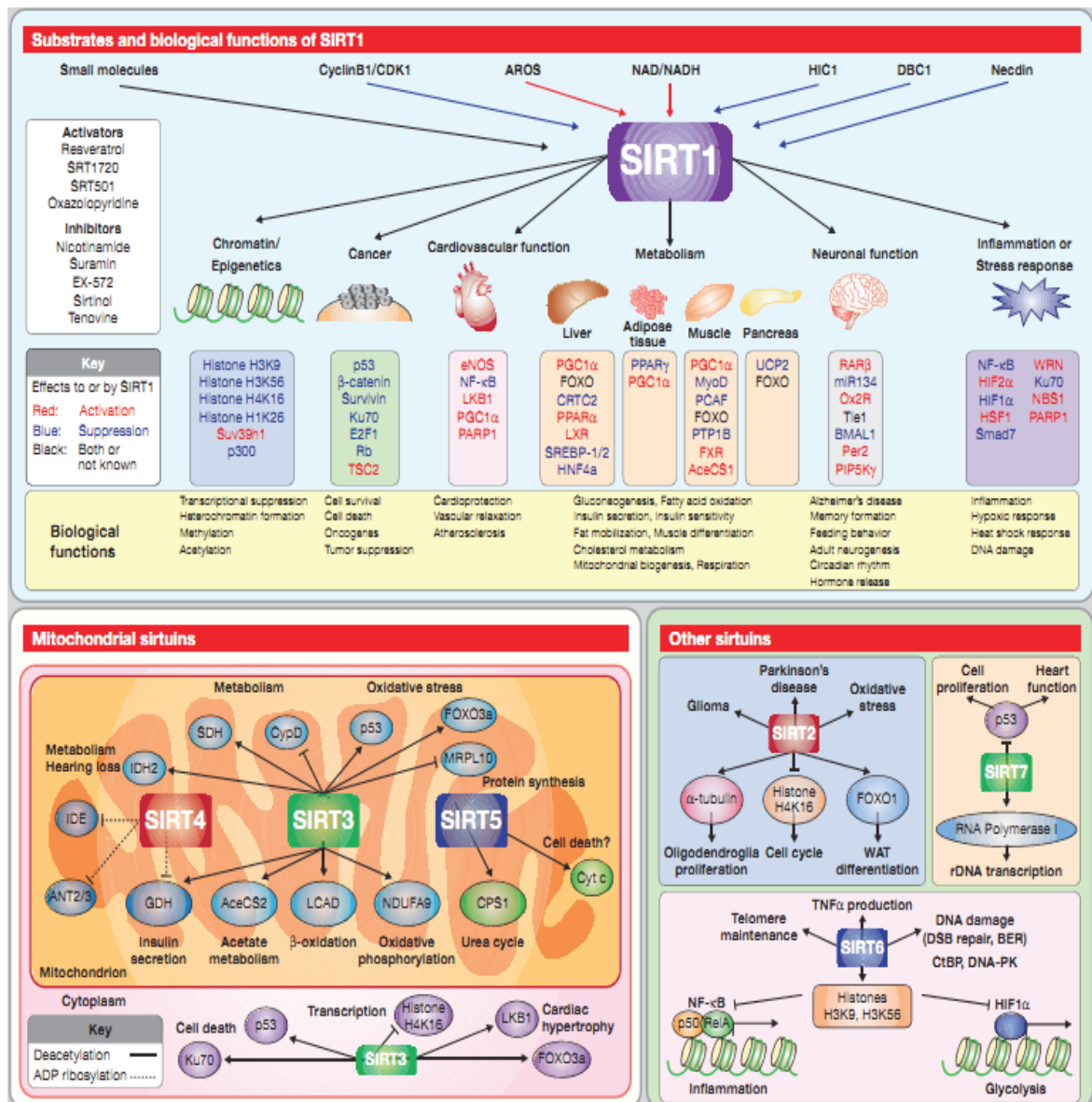
ساختار

ژنومی حاصل از آن، موجب بروز فنوتیپ پیری می‌شود را می‌توان با بررسی سندرم‌های پیری زودرس (progeroid syndrome)، بیان نمود. این سندرم‌ها، گروهی از اختلالات هستند که در آن‌ها، علائم بالینی شبه پیری، قبل از بلوغ ظاهر می‌یابند. ۲ مورد از این بیماری‌ها، سندرم ورنر و پیری زودرس Hutchinson-Gilford (HGPS) هستند که به ترتیب بعلت موتاسیون‌های ژنتیکی در ژن سندرم ورنر (WRN)، یک عضو از خانوادهٔ هلیکاز RecQ، و ژن لامین A/C هسته‌ای (LMNA) ایجاد می‌شوند (جدول ۲) [۱۸]. سندرم ورنر، یک اختلال اتوزومال مغلوب است که با علائم شبه پیری مانند کاتاراکت، دیابت نوع ۲، استئوپوروز،

انسولین، پایداری ژنومی میتوز، پاسخ‌های استرس، ترمیم DNA، آپوپتوز، چرخه سلولی و کنترل طول عمر نقش دارند [۱۷، ۱۸]. بعنوان مثال SIRT1 قادر است تومور ساپرسورهای مهم P53 و P73، فاکتور رونویسی forkhead (FOXO)، پروتئین‌های ترمیمی و سنسور شکست دورشته‌ای NBS1 را داستیله نماید [۱۷، ۱۸]. شکل ۷، اعمال مختلف sirtuin های پستانداران را نشان می‌دهد [۲۲، ۲۱].

خاموشی اپی‌ژنتیکی ژن‌های پیری زودرس (progeroid genes)

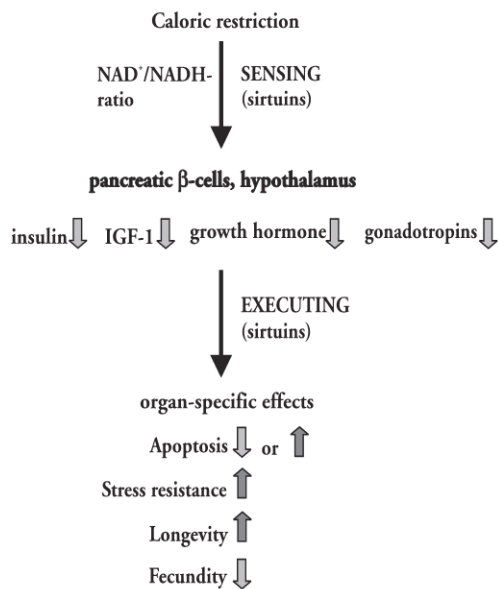
اینکه چطور اثرات اپی‌ژنتیکی و افزایش ناپایداری



شکل ۷. اعمال مختلف sirtuin های پستانداران.

عوامل Anti-Aging در تأخیر روند پیری

مشخص شده است که برخلاف الگوی ژنومی یکسان، الگوی تغییرات برگشت پذیر اپی ژنتیکی با افزایش سن در دوقلوهای منوزیگوت، متفاوت می باشد و این تغییرات ایجاد شده در روند پیری می تواند بواسطه محیط و استرس های مختلف محیطی باشد. اما هنوز این سوال وجود دارد که چه مقدار دخالت محیط، رژیم غذایی و روش زندگی می تواند فرآیند پیری را متوقف و یا آهسته نماید. عادات سیگار کشیدن، فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی، عوامل خارجی هستند که تاثیر درازمدت بر روی تغییرات اپی ژنتیکی دارند [۱۷]. با آزمایشات انجام شده بر روی مدل های حیوانی، مشخص شده است که محدودیت کالری یا محدود نمودن رژیم غذایی از طریق مکانیسم های مختلفی، موجب افزایش طول عمر و کاهش سرعت پیری می شود [۱۷،۲۳].



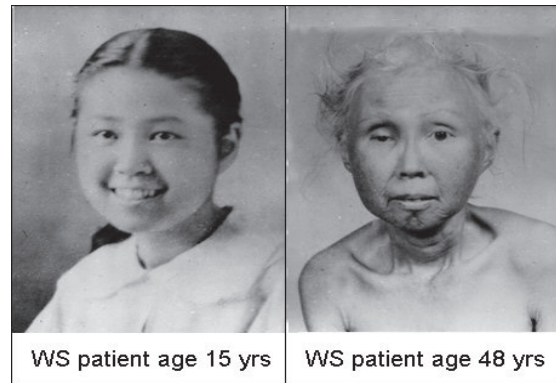
شکل ۱۰. مدلی که نشان می دهد محدودیت کالری با واسطه sirtuins، موجب افزایش طول عمر می شود.

سند

نقش محدودیت کالری بعنوان یک عامل Anti-Aging در افزایش طول عمر

محدودیت کالری (Caloric Restriction)، به معنی کاهش مصرف مواد غذایی بدون کمبودی در جذب مواد غذایی ضروری و ریزمغذی ها می باشد. اولین بار McKay و همکارانش نشان دادند که در

آرتروواسکلروز و هیپوگنادیسم در سنین جوانی همراه است (شکل ۸). پروتئین WRN که عضوی از خانواده هلیکاز RecQ می باشد، در مسیرهای مختلف با واسطه P53، همانندسازی DNA، سیستم ترمیمی و متابولیسم تلومر نقش دارد. دیده شده که در این بیماران، تلومر بشدت کوتاه شده است. سندرم HGP، یک سندرم نادر با فنوتیپ پیری مشخص مانند ریزش مو، کاهش تراکم استخوانی، ضعف ماهیچه و مرگ در سنین ۱۵-۱۲ سالگی معمولاً بواسطه سکتة قلبی یا مغزی می باشد (شکل ۹). این بیماری بعلت یک نقص در splicing اگزون ۱۱ ژن LMNA که لامین A و C را که جزء عناصر ساختاری اصلی هسته هستند، کد میکند و همچنین کاهش در متیلاسیون لیزین ۹ هیستون ۳ (H3K9)، ایجاد می شود [۸،۱۷،۱۸].



شکل ۸. بیمار مبتلا به سندرم ورنر در سنین ۱۵ و ۴۸ سالگی که اثرات پیری سریع را نشان می دهد.

<http://www.pathology.washington.edu/research/werner/>

سند



شکل ۹. یک پسر ۴ ساله مبتلا به سندرم HGP (The Progeria Research Foundation)

سند

بحرانی NAD⁺ در بسیاری از مسیرهای متابولیکی و این حقیقت که sirtuins می‌توانند فعالیت بسیاری از پروتئین‌های درگیر در رشد سلولی را کنترل نمایند، مشخص شد که این خانواده پروتئینی، طول عمر را از طریق تعدیل مسیرهای محدودیت کالری یا رژیم غذایی تنظیم می‌کند. پیشنهاد شده است که جریان کربن در گلیکولیز و چرخه کربس، تحت محدودیت کالری کاهش یافته و بنابراین NAD⁺ کمتری برای این پروتئین موجود می‌باشد. این امر باعث افزایش تنفس شده که بطورمتقابل، موجب افزایش فعالیت پروتئین‌های sirtuin می‌شود. بعنوان مثال در پروتئین Sir2 مخمری، سرعت متابولیسم پایه و پیری، از طریق تنظیم ژنی داستیلاز و/یا ADP-ریبوزیل ترانسفراز وابسته به NAD⁺ و تغییر شکل کروماتینی، با هم مرتبط می‌شوند. اطلاعات بدست آمده از نقش این پروتئین‌ها در تنظیم طول عمر در موجودات پست-تر، علاقه قابل توجهی را در ارتباط با نقش sirtuins در پستانداران و بخصوص انسان‌ها موجب شده است [۱۷، ۱۸، ۲۶، ۲۷]. علاوه بر این، با توجه به عملکرد مفید sirtuins در افزایش طول عمر، تلاش‌ها بویژه بر روی استفاده از فعال‌کننده‌های آن بعنوان دارو در مقابل کاهش عملکرد سلولی و بیماری‌های مرتبط با سن، معطوف شده است. مانند ترکیب Resveratrol (۳،۵،۴-trimethylstilben) که یک ماده پلی‌فنولیک از خانواده متابولیت‌های ثانویه گیاهی بوده و در پوست انگور قرمز بمیزان بالایی وجود داشته و بعنوان ترکیب فعال‌کننده sirtuin (Sirtuin-Activating Compounds) (STACs) مطرح بوده و می‌تواند با فعال‌سازی Sir2 بواسطه اتونفاژی طول عمر را افزایش دهد [۱۷، ۲۰، ۲۸، ۳۰].

نتیجه‌گیری نهایی

فرایند پیری از جمله ضروری‌ترین زمینه‌های تحقیقاتی در قرن حاضر بوده و شناخت تئوری‌های مختلف پیری، نقش عوامل ژنتیکی و مولکولی مختلف و عوامل تعدیل‌کننده محیطی در افزایش درکمان از مکانیسم‌های پیری نرمال بدون درگیری پاتولوژیک، فعالیت‌های درمانی و پیشگیرانه و طراحی دارو، در این مسیر کمک‌کننده خواهد بود. بر اساس مطالعات مختلف طول عمر در مدل‌های حیوانی، پیشنهاد می‌شود که تداخل ژنوتیپ-رژیم غذایی، ممکن است تاثیر مهمی بر روی فرایند پیری همراه به حفظ سلامتی داشته باشد. مثلاً اینکه چطور عوامل فارموکولوژیک که sirtuins را مورد هدف قرار می‌دهند، نقش محدودیت کالری را

رت‌هایی که یک رژیم غذایی با مقدار کالری تقریباً ۳۰ درصد کمتر از گروه کنترل دریافت نمودند، میانگین طول عمر در آنها افزایش یافت. همچنین حداکثر طول عمر رت‌های دریافت‌کننده رژیم غذایی با محدودیت کالری، ۱۴۶۵ روز بود درحالی‌که پیرترین رت در گروه کنترل، ۹۶۹ روز عمر کرد. این اولین بار بود که یک عامل محیطی موجب افزایش حداکثر طول عمر گردید. این تجربه توسط دیگر آزمایشات مشابه تایید شد، اما در این ارتباط اطلاعات کمی در مورد انسان وجود دارد [۱۷]. در محدودیت کالری سطح گونه‌های فعال اکسیژن میتوکندریایی کاهش یافته که می‌تواند مسئول میزان پایین تجمع موتاسیون در DNA میتوکندری باشد که خود موجب کاهش سرعت پیری می‌شود [۲۳]. نقش دیگر محدودیت غذایی، کاهش تجمع وابسته به سن محصولات انتهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته (advanced glycosylation end products) (AGEs) بویژه در بافت پیوندی است. AGEs یک کلاس از محصولات تشکیل شده بواسطه واکنش‌های غیرآنزیمی و برگشت‌پذیر پروتئین‌ها با گلوکز می‌باشند که این تغییرات با چندین شاخص پیری از جمله اتصال متقاطع مولکول‌ها مثل DNA، هموگلوبین، کلاژن و الاستین مرتبط است. در پستانداران، محدودیت کالری حساسیت انسولین را افزایش داده و تحمل گلوکز را بهبود می‌دهد و در نتیجه بروز دیابت کاهش می‌یابد. محدودیت غذایی بطور قابل توجهی سرطان را کاهش داده و کاهش عملکردی وابسته به سن را از طریق تعدیل بیان چندین ژن به تاخیر می‌اندازد [۱۷، ۲۳]. بنظر می‌رسد اثر محدودیت کالری بر افزایش طول عمر بواسطه تنظیم سرعت پایه متابولیسم از طریق پروتئین‌های sirtuin وابسته به NAD⁺ صورت می‌گیرد [۱۷، ۱۸].

عملکرد پروتئین‌های Sirtuin در مکانیسم محدودیت کالری

نقش Sirtuins در تنظیم طول عمر اولین بار در *S. cerevisiae* اثبات شد. Sirtuins، یک حس‌کننده وضعیت تغذیه‌ای و انرژی‌تیک سلول از طریق سطح NAD⁺ و یا نسبت NAD⁺/NADH بوده و با میانجیگری یک نقش کلیدی در مسیر پاسخ محدودیت کالری جهت تنظیم آپوپتوز، مقاومت به استرس، قابلیت تولید مثل و طول عمر ایفاء نقش می‌نمایند (شکال ۷ و ۱۰) [۱۷، ۲۰، ۲۲، ۲۴، ۲۵]. همانطوری که قبلاً ذکر شد فعالیت کاتالیزی sirtuins وابسته به NAD⁺ می‌باشد. با توجه به اهمیت

القاء می‌کند، هنوز ناشناخته هستند و این موضوع می‌تواند ایده جذاب تحقیقات آینده باشد.

References

- [1] Vina J, Borrás C, Miquel J. Theories of ageing. *IUBMB life*. 2007;59(4-5):249-54.
- [2] Wheeler HE, Kim SK. Genetics and genomics of human ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2011;366(1561):43-50. doi:10.1098/rstb.2010.0259.
- [3] Rattan SI. Increased molecular damage and heterogeneity as the basis of aging. *Biological chemistry*. 2008;389(3):267-72. doi:10.1515/BC.2008.030.
- [4] Kahn A, Fraga MF. Epigenetics and aging: status, challenges, and needs for the future. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2009;64(2):195-8. doi:10.1093/gerona/gln064.
- [5] Calvanese V, Lara E, Kahn A, Fraga MF. The role of epigenetics in aging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*. 2009;8(4):268-76. doi:10.1016/j.arr.2009.03.004.
- [6] Romano AD, Serviddio G, de Matthaëis A, Bellanti F, Vendemiale G. Oxidative stress and aging. *Journal of nephrology*. 2009;23:S29-36.
- [7] Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007;292(1):R18-R36.
- [8] Gravina S, Vijg J. Epigenetic factors in aging and longevity. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2010;459(2):247-58. doi:10.1007/s00424-009-0730-7.
- [9] Haigis MC, Yankner BA. The aging stress response. *Molecular cell*. 2010;40(2):333-44. doi:10.1016/j.molcel.2010.10.002.
- [10] Wei YH, Lu CY, Wei CY, Ma YS, Lee HC. Oxidative stress in human aging and mitochondrial disease-consequences of defective mitochondrial respiration and impaired antioxidant enzyme system. *Chinese Journal of Physiology*. 2001;44(1):1-12.
- [11] Jin K. Modern biological theories of aging. *Ageing and Disease*. 2010;1(2):72.
- [12] Cong Y, Shay JW. Actions of human telomerase beyond telomeres. *Cell Research*. 2008;18(7):725-32. doi:10.1038/cr.2008.74.
- [13] Broccoli D. Function, replication and structure of the mammalian telomere. *Cytotechnology*. 2004;45(1-2):3-12. doi:10.1007/s10616-004-5120-6.
- [14] Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2011;22(10):895-901. doi:10.1016/j.jnutbio.2010.12.001.
- [15] Blasco MA. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nature Reviews Genetics*. 2007;8(4):299-309.
- [16] Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annual review of genetics*. 2008;42:301-34. doi:10.1146/annurev.genet.41.110306.130350.
- [17] Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: a complex relationship. *Journal of Applied Physiology*. 2010;109(1):243-51. doi:10.1152/jappphysiol.00068.2010.
- [18] Fraga MF, Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends in Genetics*. 2007;23(8):413-8.
- [19] Gonzalo S. Epigenetic alterations in aging. *Journal of Applied Physiology*. 2010;109(2):586-97. doi:10.1152/jappphysiol.00238.2010.
- [20] Huber K, Superti-Furga G. After the grape rush: sirtuins as epigenetic drug targets in neurodegenerative disorders. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011;19(12):3616-24. doi:10.1016/j.bmc.2011.01.018.
- [21] Nakagawa T, Guarente L. Sirtuins at a glance. *Journal of Cell Science*. 2011;124(6):833-8. doi:10.1242/jcs.081067.
- [22] Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins—emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes & Development*. 2006;20(21):2913-21.
- [23] Barja G. Free radicals and aging. *TRENDS in Neurosciences*. 2004;27(10):595-600.
- [24] Wenzel U. Nutrition, sirtuins and aging. *Genes & nutrition*. 2006;1(2):85-93. doi:10.1007/BF02829950.
- [25] Jiang W-J. Sirtuins: novel targets for metabolic disease in drug development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;373(3):341-4. doi:10.1016/j.bbrc.2008.06.048.
- [26] Guarente L. Sirtuins, aging, and medicine. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2235-44.
- [27] David Adams J, Klaidman LK. Sirtuins, nicotinamide and aging: a critical review. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2007;4(1):44-8. doi:10.2174/157018007778992892.
- [28] Knutson MD, Leeuwenburgh C. Resveratrol and novel potent activators of SIRT1: effects on aging and age-related diseases. *Nutrition Reviews*. 2008;66(10):591-6. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00109.x.
- [29] Schemies J, Uciechowska U, Sippl W, Jung M. NAD⁺-dependent histone deacetylases (sirtuins) as novel therapeutic targets. *Medicinal research reviews*. 2010;30(6):861-89. doi:10.1002/med.20178.
- [30] Morselli E, Galluzzi L, Kepp O, Criollo A, Maiuri MC, Tavernarakis N, et al. Autophagy mediates pharmacological lifespan extension by spermidine and resveratrol. *Ageing (Albany NY)*. 2009;1(12):961-70.

Research Paper: Biochemical and Genetic Theories of Aging

Naghmeh Zhalehjoo¹, *Mojtaba Panjehpour²

¹PhD student of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Bioinformatics Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

²Associate professor of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, Isfahan pharmaceutical Research Center, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Accepted: 8 Oct. 2013
Accepted: 5 May 2014

ABSTRACT

Aging is the outcome of the progressive accumulation of different alterations in the body accompanied with gradual decrease of the efficiencies of normal physiological functions and the capacity to maintain homeostasis leading to the increased probability of disease and mortality. Researchers have done different experiments especially on animal models for understanding the aging process, longevity, and the improvement of life quality. They have proposed more than 300 aging theories which overlap to some extent. In this article, we try to explain some of the most important theories with an emphasis on the epigenetic theory. The two most prominent biochemical theories of aging are free radical and mitochondrial theories. Normal aging is the result of the balance between damage and repair and these theories explain the oxidative stress associated with the damages which result from reactive oxygen species (ROS), stress response signaling pathway, and the antioxidant enzymes. According to the genetic theories, aging is the result of a controlled genetic program of maturity and development. Moreover, aging mitotic clock guided by telomeres is also important. The lengths of telomeres which shorten after each cell division, can be regulated by many foods and telomeric epigenetic conditions. Furthermore, Aging is influenced not only by genes and mutations, but also by the environmental and epigenetic effects especially in the second half of life. The epigenetic changes include the alterations in gene expression without any changes in DNA sequences. Their biological and functional importance is accompanied with the loss of DNA global methylation, histone modification and gene promoter hypermethylation during aging process.

Key words:

Aging, Free radical, Oxidative stress, Telomer, Epigenetics

To achieve the dream of living healthier and longer, dietary manipulation through supplements and antioxidants, understanding the key role of the caloric restriction on longevity through the activity of Sirtuin proteins, the exercise and the perception of the environmental factors which affect epigenetic changes during aging process, are the most essential research issues in the 21st century.

*Corresponding Author:

Mojtaba Panjehpour, PhD

Address: Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences and Bioinformatics Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Tel.: +98 (31) 37927036

E-mail: panjehpour@pharm.mui.ac.ir